

KASVAJA JA TROMBOOS

Kristiina Püvi, sisearst

03.06.2015

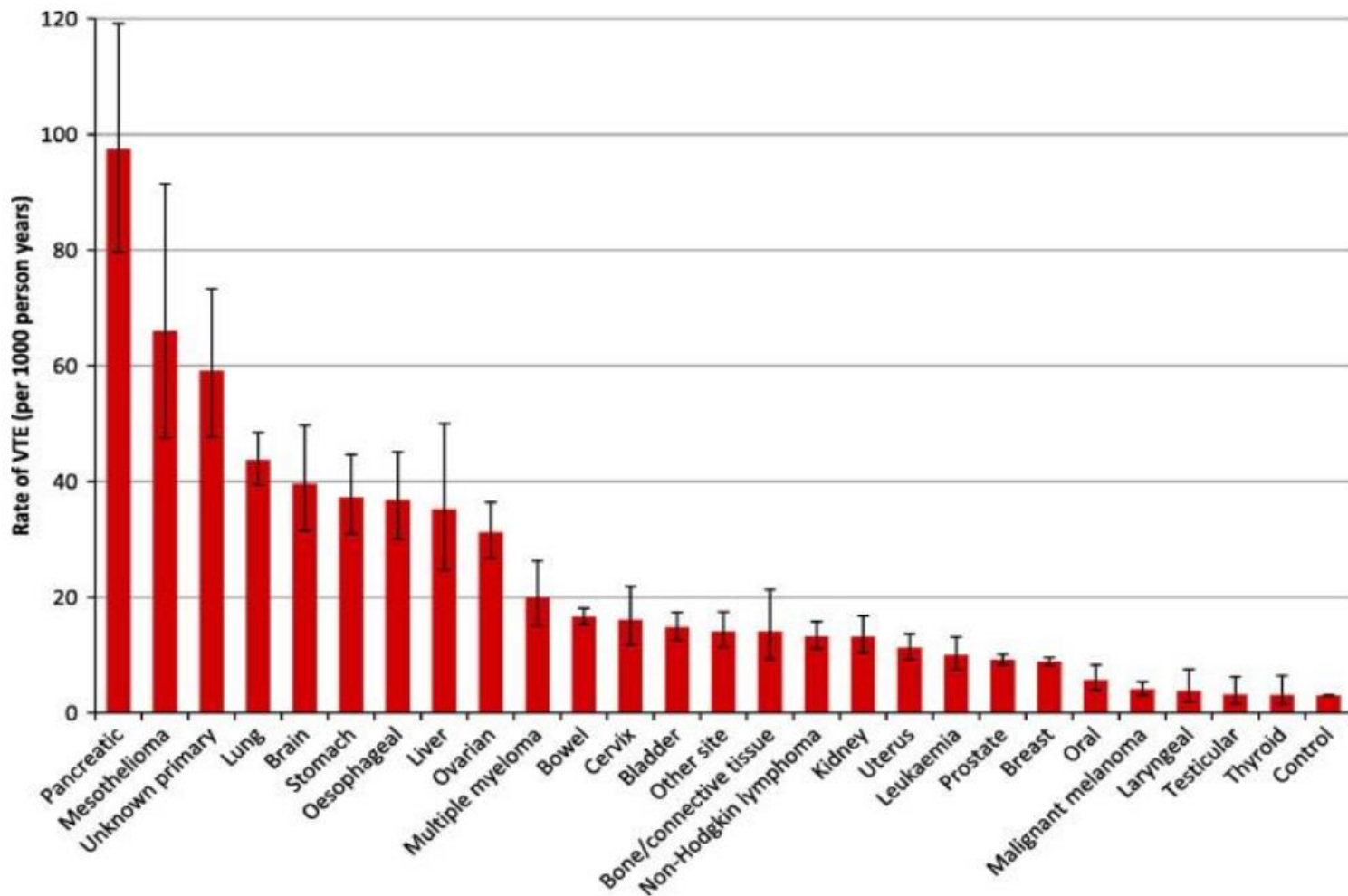
TAUSTAST

- Armand Trousseau kirjeldas esmakordselt 1865.a. VT-d kui kasvaja komplikatsiooni.
- VT võib olla esmaseks viiteks kasvajale, kõige sagedasem paraneoplastiline sündroom
- 15-20% patsientidel, kellel esineb retsidiveeruv idiopaatiline VT, leitakse kasvaja esimese aasta jooksul (Bastounis, Prandoni)
- Kui vähk diagnoositud 1 aasta jooksul peale VT episoodi, siis on kõrgenenud metastaseerumise risk ja madal elulemus
- Vähihaigetel üldiselt VT risk 7 korda kõrgem võrreldes üldpopulatsiooniga, mõnede paikmete korral risk 28- kordne (MEGA study)



- Kõrgem VT risk keemiaravi saavatel patsientidel metastaseerunud kasvaja korral
- Kasvajahaigetel VT retsidiivi risk 3,2 korda kõrgem võrreldes üldpopulatsiooniga (Prandoni)
- AK ravi läbiviimine lisab veritsusprobleeme (12-13% vs 2-5%, Prandoni)
- Kasvajahaigetel esineb tromboos operatsioonijärgselt 37% patsientidest, mis on 2 korda kõrgem võrreldes üldkirurgiliste patsientidega (20%). (Suman L)
- VT tekib ~1: 200 kasvajahaigest aastas
Eestis 300- 400 kasvajaga seotud VT-d aastas?





INCIDENCE OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH CANCER, EURJCANCER 2013



VIRCHOWI TRIAAD KASVAJATE KORRAL



Hüperkoagulatsioon

- Kasvajarakkude poolt produtseeritud hüübimisfaktorid
- Tsirkuleerivad kasvajakud - prokoagulandid
- Trombotsütoos
- Kemoteraapia

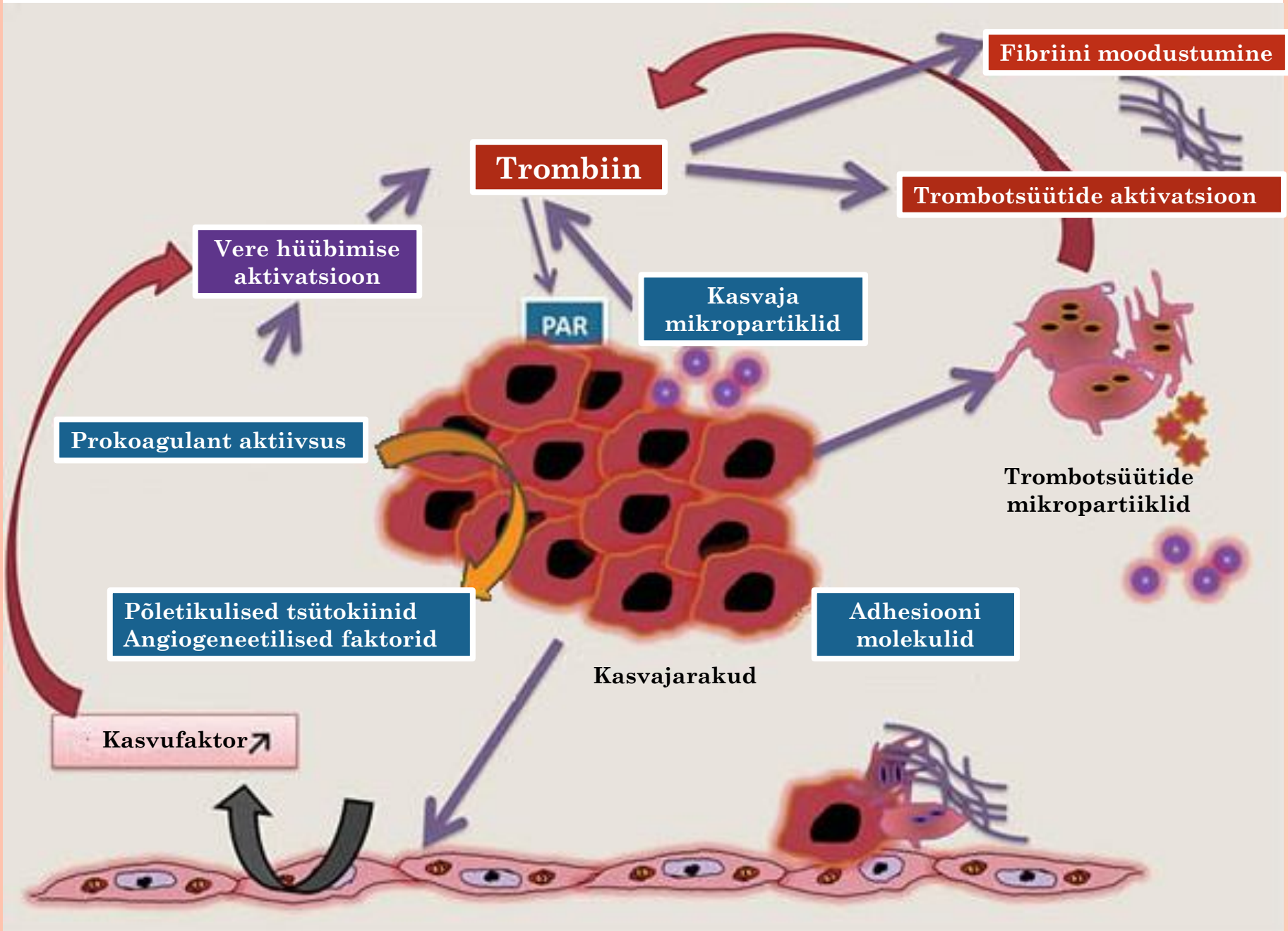
Tromboos

Staas

- Veresoone kompressioon/ läbikasv kasvaja poolt
- Valendikusisene tuumori kasv
- Lümfadenopaatia
- Dehüdratatsioon
- Pikaaegne immobilisatsioon

Endoteeli kahjustus

- Kasvaja invasioon, nekroos
- Tsentraalne venoosne kateeter
- Kiirituse ja/või kemoteraapia toime



VENOSSE TROMBEMBOLISMI RISKIFAKTORID KASVAJAHAIGEL

Kasvaja- spetsiifilised	Patsient- spetsiifilised	Kasvajavastase raviga seotud
Kasvaja tüüp, lokalisatsioon	Vanus, sugu N, ülekaal BMI > 35, varikoos, suitsetamine	Kirurgiline ravi
Kasvaja staadium	Tromboosi anamnees	Kemoteraapia
Haiguse kestvus	Kaasuvad haigused (nt. koagulopaatiad, infektsioon, kopsu- või südamehaigus)	Angiogeneesi inhibiitorid, Tamoxifen
	Hospitalisatsioon / immobilisatsioon	Aneemia ravi (ESA nt. erütropoetiin)
	Tr > 350 x 10 ⁹ /l Lk > 11 x 10 ⁹ /l Hgb < 100 g/l	Tsentraalne venoosne kateeter



VT RISKI HINDAMINE KEMOTERAAPIAT SAAVAL KASVAJAHAIKEL

Iseloomustav faktor	Punkte
Kasvaja lokaliseatsioon: Ülikõrge risk (pankreas, magu)	2
Kõrge risk (kops, lümfoom, GÜN, kusepõis, testis)	1
Trombotsüütide arv $\geq 350 \times 10^9/l$ enne kemoteraapiat	1
Hgb $< 100 \text{ g/l}$ või erütrotsüütide kasvufaktorite kasutamine	1
Leukotsüüte $> 11 \times 10^9/l$ enne kemoteraapiat	1
BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

**TABELI HINDAMINE : 0 – MADAL RISK, 1 - 2 – KESKMINE RISK, > 3 KÕRGE
VT RISK**

KOHRANA , KUDERER, LYMAN; DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A PREDICTIVE
MODEL FOR CHEMOTHERAPY - ASSOCIATED THROMBOSIS. BLOOD 2008;111



DIAGNOSTIKA

○ Kliinik

- KATE: õhupuudus, valu rinnus, köha, veriköha, tahhükardia, arütmia, teadvusekaotus- šokk

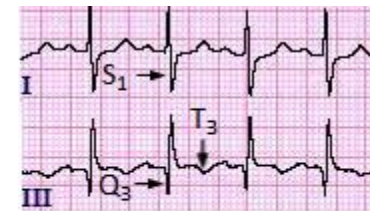
- SVT: jäseme pingevalu, ühepoolne turse, mis väheneb lamavas asendis, jäse on soe ja punetav, palpatoorne valulikkus

○ D-dimeerid väheinformatiivne, tõuseb kasvajalise protsessi korral. Normis= välistab värske tromboosi

○ SVT: Dupleks ultraheli (doppler + kompressioon), vajadusel CT-angiograafia

○ KATE: CT-angiograafia ja MRT

- EKG (T-inversioon V1-4, S1Q3),
ehho – parema vatsakese ülekoormus



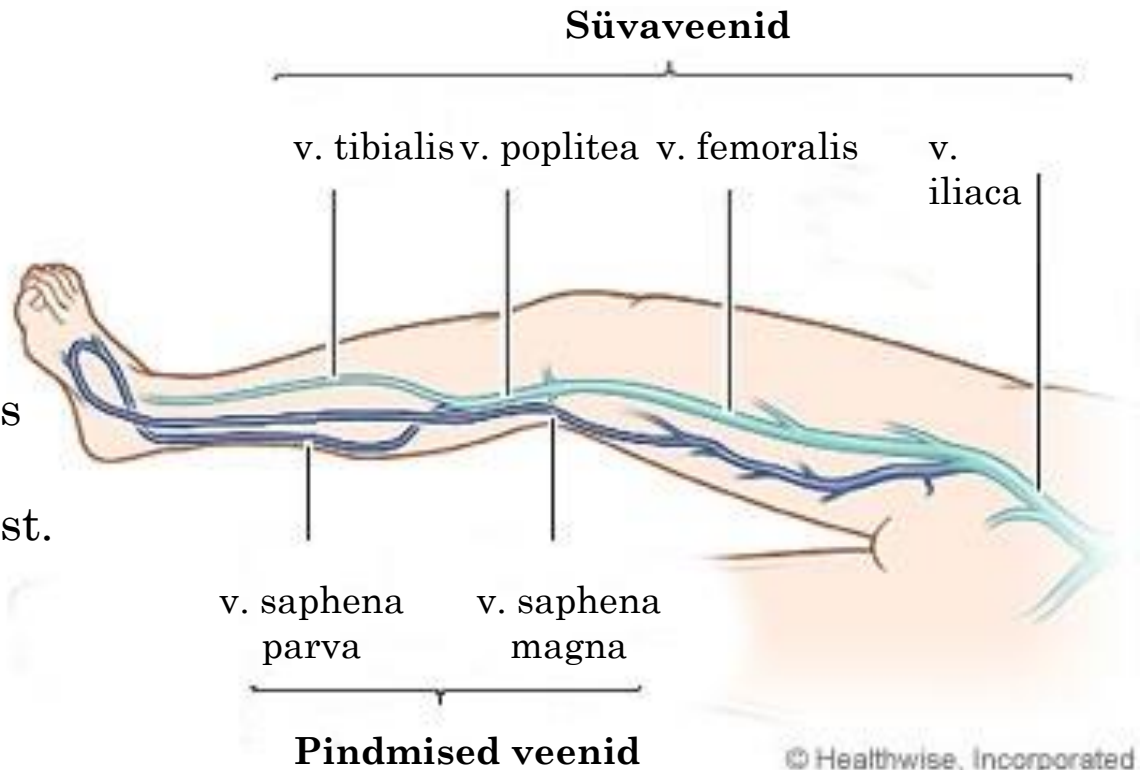
The S₁Q₃T₃ pattern
LearnTheHeart.com



SÜVAVEENITROMBOOS

Alajäseme süvaveenid:

- v.iliaca communis
- v.femoralis communis
- v.femoralis profunda
- v.femoralis superficialis
- v.poplitea
- v.tibialis anterior et post.
- v.peronealis



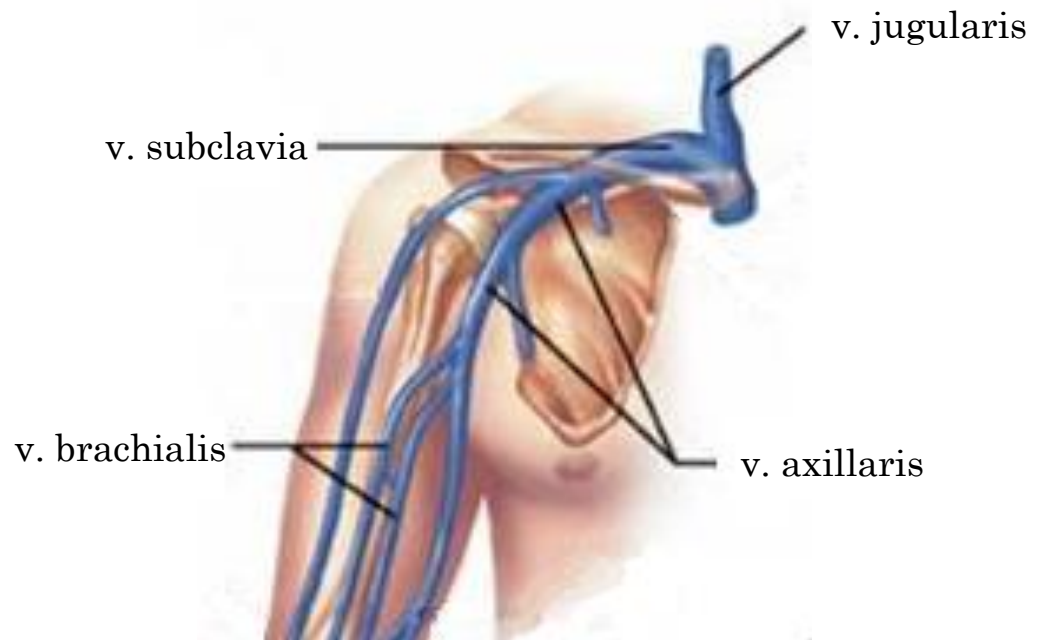
Ülajäseme süvaveenid

v.subclavia

v.axillaris

v.jugularis

v.brachialis



Kõhukoobas:

Alumise õõnesveeni tromboos

Maksaveeni tromboos

Põrnaveeni tromboos

Mesenteriaalveenide tromboos



KUIDAS RAVIDA?



- American College of Chest Physicians – ACCP
- National Comprehensive Cancer Network – NCCN
- European Society for Medical Oncology – ESMO
- American Society of Clinical Oncology - ASCO



KEDA RAVIDA?

- Ambulatoorsed kemoteraapiat saavad patsiendid
- VT profülaktika hospitaliseeritud kasvaja haigetel
- Kirurgilised kasvaja patsiendid
- VT-ga kasvaja haiged



RAVIVÕIMALUSED

- Eelistatud on ravi madalmolekulaarsete hepariinidega; ei eelistata ühte preparaati teisele, nn. grupipõhine käsitus.
- UFH lubatud ja hea efektiivsusega, kuid praktikas aina vähem kasutusel; valikravim raske neerupuudulikkuse korral (GFR < 25). APTT!
- Sünteetiline pentasahhariid fondapariinuks = Arixtra
- Varfariinravi, alustada LMWH kaitse all. Ravi varfariiniga üldjuhul raskelt juhitud INR ↑↓
- Praktikas ka NOAC väikese veritsusriski korral, uuringuid vähe
- Mehhaanilised meetodid, monoteraapiana ebapiisav



AMBULATOORSED KEMOTERAAPIAT SAAVAD PATSIENDID

- Ambulatoorsele kasvajahegele, kellel ei ole lisaks muid VT riskifaktoreid, ei soovitata rutiinset profülaktikat LMWH-ga ega varfariiniga
- Ambulat. kasvajahegel, kellel on lisaks VT riskifaktoreid ja samas madal veritsusrisk, on soovitatav LMWH profülaktilises doosis
- Lisa riskifaktorid VT tekkeks on varasem VT, immobilisatsioon, hormoonravi, angiogeneesi inhibiitorid, talidomiid ja lenalidomiid
- Kaaluda profülaktikat kemoterapiat saaval lokaalselt levinud /metastaseerunud pankrese või kopsukasvajaga patsiendil



AMBULATOORSED KEMOTERAAPIAT SAAVAD PATSIENDID

- Kaalu LMWH, aspiriini või vähendatud doosis varfariini (INR ~1,5) müeloomtõve haigetele, kes saavad talidomiidi + dexamethasoni
- Rutiinne profül. CVC-ga seotud tromboosi vältimiseks ei ole näidustatud. Sümptomaatiline CVC-ga seotud tromboos on suht. harv ~3-4%, profülaktikal olulist mõju pole



VT PROFÜLAKTIKA HOSPITALISEERITUD KASVAJAHAIGETEL

- Haiglaravil olevatel kasvaja haigetel, kes on ägeda seisundi tõttu peamiselt voodirežiimil, on näidustatud profülaktika LMWH, UFH või fondapariinuksiga
- Statsionaaris kemoteraapiat saavad haiged ei vaja rutiinset profülaktikat
- Profülaktika soovitatav kemoteraapiat saavale lokaalselt levinud/ metastaseerunud kopsu- või pankrease kasvajaga pt-del, kellel veritsusrisk madal



KIRURGILISED KASVAJAGA PATSIENDID

- Kasvajakirurgia seotud kõrge VT riskiga. Postop VT risk 2-kordne ja fataalse KATE risk 3-kordne võrreldes mittemaliigse haigusega
- Laparotoomia, laparoskoopia, torakotoomia, torakoskoopia kestusega üle 30 min: perioperatiivne profülaktika LMWH, UFH-ga, alustada 2-12 h enne operatsiooni, kestvus 7-10 päeva
- Pikendatud profülaktika 4 nädalat ulatuslike kõhu- ja vaagnapiirkonna operatsioonide järgselt
- Kasutada pigem kõrgemat profül. doosi võimalusel
- Mehhaanilised meetodid, kui prof. doosis LMWH on vastunäidustatud



VT RAVI KASVAJA KORRAL

- Eelistatud ravi madalmolekulaarse hepariiniga, ravidooos kehakaalu järgi
- LMWH eritub neerude kaudu ja raske neerupuudulikkuse korral kumuleerub olulisel määral (GFR < 30 ml/min)
- Patsientidel, kellel GFR on alla 25-30 ml/min, on soovitatav kasutada UFH või LMWH ravi korral monitoorida anti Xa aktiivsust (0,6-1,0 IU/ml 4 h pärast injektsiooni)
- UFH püsiinfusioon: manustada 5000 IU boolus, seejärel püsiinfusioon ligikaudu 30000 IU / 24 h terapeutiline APTT 1,5- 2,5



EESTIS SAADAOLEVAD LMWH-D JA RAVIDOOSID VT RAVIKS

- Bemipariin (Zibor)
115 TÛ/kg x 1 s/c
- Enoksapariin (Clexane)
100 TÛ/kg x 2 (150 TÛ/kg x 1) s/c
- Nadropariin (Fraxiparin)
85 TÛ/kg x 2 s/c

- Alternatiiv s/c sünteetiline pentasahhariid
fondapariinuks (Arixtra) x1 s/c



NOAC Omadused	Dabigatraan (Pradaxa)	Apiksabaan (Eliquis)	Rivaroksabaan (Xarelto)
Toimemehhanism	otsene trombiini inhibiitor	Aktiveeritud faktor Xa inhibiitor	Aktiveeritud faktor Xa inhibiitor
Soovitav annus VTE korral	Alustada LMWH 5-10 päeva, edasi 150 mg x2	10 mg x2 7 päeva, edasi 5 mg x2	15 mg x2 21 päeva, edasi 20 mg x1
Tundi max. kontsentratsioon	3 h	3 h	3 h
Poolväärtusaeg	12 - 17 h	9 - 14 h	5 - 13 h
Eritumine	80% neerude kaudu	25% neerude kaudu 75% seedetrakt	1/3 neerude kaudu 2/3 maksa kaudu
GFR > 50 ml/min	150 mg x2	5 mg x2	20 mg x1
GFR 30 - 49 ml/min	110 mg x2	5 mg x2	15 mg x1
GFR 15 - 29 ml/min	vastunäidustatud	2,5 mg x2	soovitav vältida
GFR < 15 ml/min	vastunäidustatud	vastunäidustatud	vastunäidustatud
Eripärad	imendumine väheneb PPI-de mõjul 30% Patsiendi vanus ja kehakaal mõjutava doosi	pt. vanus ja kehakaal mõjutavad doosi	võtta koos söögiga



ANTIAGOAGULANTRAVI LÄBIVIIMINE JA KESTUS VT KORRAL

- LMWH kaitse all alustada varfariinravi INR 2,0-3,0
- Ebastabiilse INR või kõrge veritsusriski korral pikaajaline ravi LMWH-ga (efektiivsem)
- Pikaajalisel ravil alates II ravikuust vähendada LMWH doosi 75-80 %-ni algdoosist
- 3-6 kuu möödudes otsus ravi lõpetamise/ jätkamise suhtes hinnates individuaalseid riske, taluvust, kasu-riski suhet, patsiendi eelistusi ja kasvaja aktiivsust
- ACCP: Patsientidel, kellel on KATE ja aktiivne kasvaja, on soovitatav pikendatud AK ravi kauem kui 3 kuud isegi kõrge veritsusriski korral



PROBLEEMSED OLUKORRAD

- Kui patsiendil on kliiniliselt kõrge kahtlus ägedale KATE-le, siis tuleks alustada koheselt ravi LMWH-ga ravidoosis, mitte oodata uuringute vastuseid
- Kui kliiniliselt on mõõdukas kahtlus ägedale KATE-le, siis alustada raviga, kui uuringute vastuseid tuleb oodata üle 4 tunni
- Kui kliiniliselt on väike kahtlus ägedale KATE-le, siis ei soovitata raviga alustada eeldusel, et uuringute tulemused saabuvad 24 tunni jooksul
- Kui patsiendil on juhuslikult leitud asümptomaatiline KATE, siis on ravisoovitused samad kui sümptomaatilise KATE korral



- Trombolüüsi kaaluda ägeda KATE korral, kui on äge parema vatsakese puudulikkus ja patsientidel massiivse ileo-femoraalse tromboosiga, kellel on risk jala gangreeniks
- Kui patsiendil on ülajäseme VT ja tsentraalne veeni-kateeter, siis kateetrit ei pea eemaldama, kui see on töökorras ja ravi seisukohalt endiselt vajalik
- Kui on tekkinud CVC-ga seotud ülajäseme VT ja kateeter on eemaldatud, siis AK ravi 3 kuud
- Kui kateetrit ei eemaldata, siis AK ravi nii kaua kuni kateeter sees on
- Juhuslikult leitud maksaveeni, portaal-, mesenteriaal- ja/ või põrnaveeni tromboos AK ravi ei vaja. AK ravi ordineerida, kui kaasnevad sümptomid



KORDUV VT ANTIKOAGULANTRAVI AJAL

- Kui adekvaatselt läbiviidud AK ravi, siis uurida haiguse progressiooni suhtes
- Kui tegemist on varfariinravil oleva haigega, kelle INR on olnud allpool terapeutilist vahemikku, siis LMWH kuni INR on stabiilselt 2,0-3,0
- Kui INR oli ravivahemikus, siis
 - vahetada LMWH vastu ravidooosis
 - jätkata varfariiniga, eesmärgiks INR 3,5
- Kaaluda v.cava filtrit patsientidel, kellel tekib korduv KATE adekvaatse AK ravi foonil või kellel on AK vastunäidustatud. Võimalusel peaks v.cava filtriga patsiendid saama samuti AK ravi



PINDMINE VEENITROMBOOS

- Pindmise jäseme veenitromboosi korral pikkusega vähemalt 5 cm, on soovitatav kasutada fondapariinuksit või LMWH profülaktilises doosis 45 päeva
- Seejuures fondapariinuks eelistatum
- Majanduslikel kaalutlustel alternatiiviks varfariin (INR 2,0- 3,0) 4 nädalat
- Lisaks kompressioonsukad, lokaalselt võib määrada NSAID-geele



ANTIAGOAGULANTRAVI VASTUNÄIDUSTUSED

- Aktiivne kontrollimatu veritsus
- Ajusisene hemorraagia
- Ajusisesed või spinaalsed kolded kõrge veritsusriskiga
- Perikardiit
- Äge seedetrakti haavand
- Raske maksakahjustus
- Raske ravile allumatu hüpertensioon $> 230/120$ mmHg
- Trombotsütopeenia $< 50 (20) \times 10^9/l$
- Raske trombotsüütide düsfunktsioon
- Hiljutine operatsioon kõrge veritsusriskiga



VT JA PROGNOOS

- VT toob kaasa patsientide suremuse tõusu, kemoterapia katkestamise ja hospitaliseerimise kulud
- Tromboosiga kasvaja haigete surevus on 3 korda kõrgem võrreldes tromboosideta patsientidega
- Antikoagulantravi rakendamist kasvaja haigetel elulemuse parandamiseks ilma muu näidustuseta ei soovitata



TÄNAN KUULAMAST!

